



Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng

Weena Krutsawad, M.D.

*Clinical Director,
Superior A.R.T., Bangkok, Thailand*



“Có gì mới?”

– *Vì sao chủ đề này lại phổ biến và gây nhiều tranh cãi ?*



SUPERIOR A.R.T.

Centre for Assisted Reproductive Technology
and Preimplantation Genetic Diagnosis

Đáp ứng kèm với kích thích buồng trứng (POR)

- ❖ Định nghĩa
- ❖ Đánh giá
- ❖ Chiến lược



Định nghĩa: Đáp ứng kém với KTBT (POR)

- ❖ Tổng quan hệ thống của 47 thử nghiệm LS ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) đã thống kê có tới 41 định nghĩa về đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (KTBT) (1)
- ❖ Để chuẩn hóa định nghĩa về POR, Ferraretti et al. (2) đã đề xuất tiêu chuẩn mới, “**tiêu chuẩn Bologna**,” dựa trên 3 điều kiện:
 - ❖ 1) Tuổi của BN từ 40 tuổi trở lên hoặc có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào khác của POR;
 - ❖ 2) TS 1 lần trước đây có POR; và
 - ❖ 3) Test dự trữ buồng trứng thấp thông qua đánh giá (AMH) và số nang noãn thứ cấp (AFC).
- ❖ Chẩn đoán POR khi có từ 2/3 tiêu chuẩn
- ❖ Thêm vào đó, nếu BN đã có 2 chu kỳ có đáp ứng kém sau KTBT tối đa là đủ để phân loại POR ngay cả khi không thỏa mãn các tiêu chuẩn trên

Hệ thống phân loại chi tiết hơn về đáp ứng kém với KTBT:

Từ “đáp ứng kém với KTBT” tới “tiên lượng tồi”

Định nghĩa mới về những BN có “tiên lượng tồi”:

1) Giới thiệu 2 khái niệm mới về đáp ứng kém:

a. “Đáp ứng dưới tối đa” (suboptimal response) được định nghĩa là thu được từ 4 - 9 noãn, ở bất kỳ độ tuổi nào, kết hợp với tỷ lệ có thai sống thấp hơn đáng kể so với nhóm đáp ứng bình thường, VD như những BN thu được 10 - 15 noãn (4).

b. “Giảm đáp ứng,” (hyporesponse) là khi cần liều gonadotropin cao hơn và kéo dài kích thích hơn để thu được đủ số lượng noãn (nhiều hơn 3) (5).

2) Kết hợp các thông số về “chất lượng” và “số lượng”:

a. Tuổi của BN và tỷ lệ dị bội NST mong đợi.

b. Các marker sinh học và chức năng (như AMH và AFC).

Cá thể hóa phác đồ điều trị

- a. Sử dụng những phác đồ điều trị tương tự GnRH khác.
- b. Phát hiện tính đa hình của Gonadotropin và receptor của chúng
- c. Đo đặc liều FSH khởi đầu
- d. Cá thể hóa liều Gonadotropin (VD phác đồ điều trị đơn thuần FSH hoặc thuốc có chứa LH)
- e. Đánh giá những chế độ điều trị đặc biệt, bao gồm tích lũy noãn / phôi để thu được kết quả tốt nhất



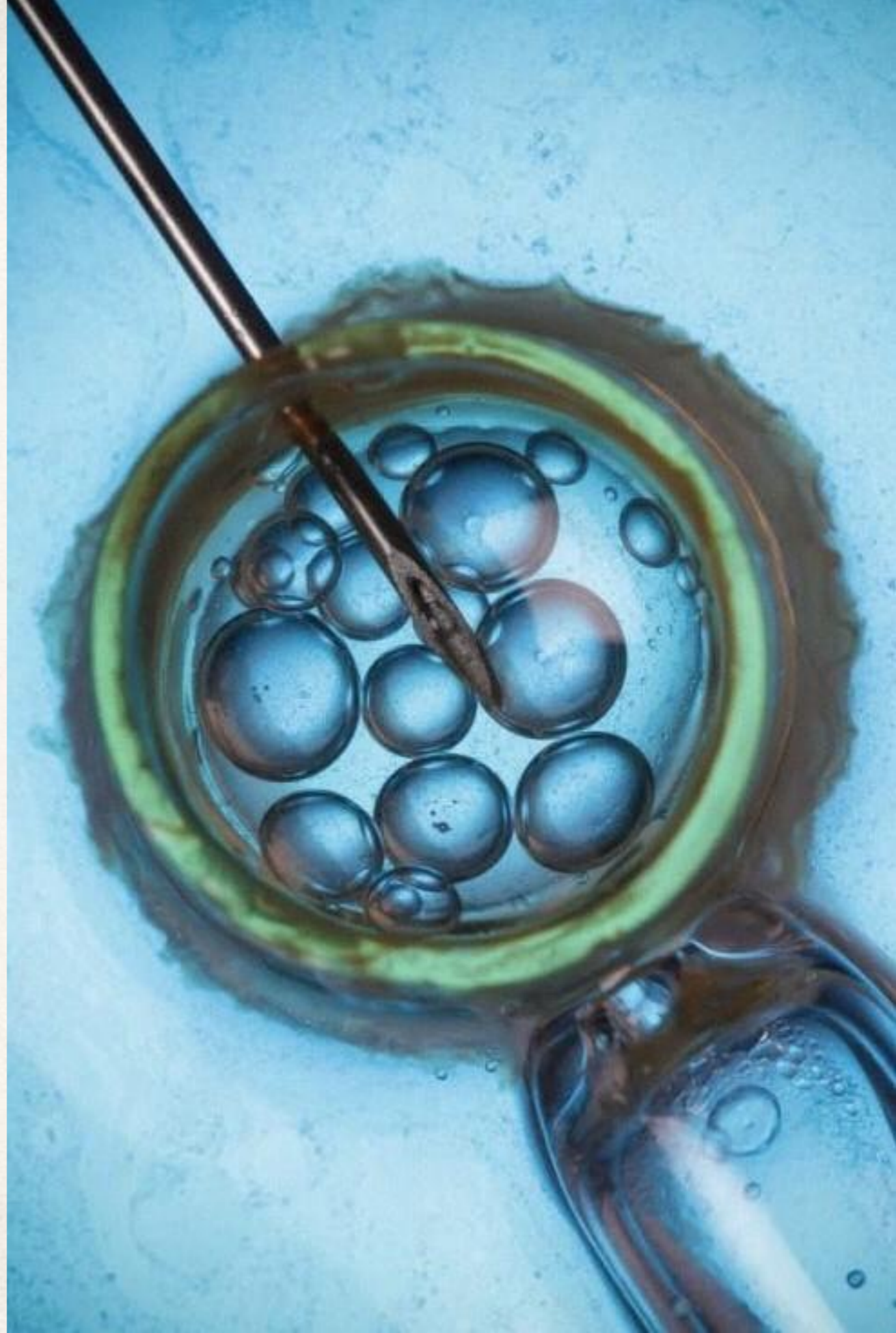
Đánh giá

- ❖ FSH cơ sở
- ❖ AMH
- ❖ Inhibin B
- ❖ Estradiol cơ sở
- ❖ AFC
- ❖ Thể tích buồng trứng
- ❖ Lưu lượng mạch máu buồng trứng
- ❖ Sinh thiết buồng trứng
- ❖ Test thử bằng clomifen citrat
- ❖ Test dự trữ BT bằng FSH ngoại sinh
- ❖ Test kích thích bằng GnRH đồng vận
- ❖ Mô hình tiên lượng đa biến



SUPERIOR A.R.T.

Centre for Assisted Reproductive Technology
and Preimplantation Genetic Diagnosis





SUPERIOR A.R.T.
Centre for Assisted Reproductive Technology
and Preimplantation Genetic Diagnosis

Summary of the value of screening tests of ovarian reserve.

Test	Cutpoint	Poor response		Non-pregnancy		Reliability	Advantages	Limitations
		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)			
FSH	10–20 IU/L	10–80	83–100	7–58	43–100	Limited	Widespread use	Reliability Low sensitivity
AMH	0.2–0.7 ng/mL	40–97	78–92	^a	^a	Good	Reliability	Limit of detectability Two commercial assays Does not predict non-pregnancy
AFC	3–10	9–73	73–100	8–33	64–100	Good	Reliability Widespread use	Low sensitivity
Inhibin B	40–45 pg/mL	40–80	64–90	^a		Limited		Reliability Does not predict non-pregnancy
CCCT (day-10 FSH)	10–22 IU/L	35–98	68–98	23–61	67–100	Limited	Higher sensitivity than basal FSH	Reliability Limited additional value to basal FSH Requires drug administration

Note: Laboratories ELISA.

^a Insufficient evidence.

Practice Committee. Ovarian reserve testing. Fertil Steril 2015.

Tổng kết các test dự trữ buồng trứng

FSH, AMH, AFC, Inhibit B, CCCT



Chiến lược điều trị đáp ứng kém với kích thích buồng trứng

Thay đổi các phác đồ kích thích buồng trứng
Các lựa chọn điều trị khác



Thay đổi các phác đồ kích thích buồng trứng

❖ Thuốc

- ❖ Gonadotropin
- ❖ GnRH đồng vận
- ❖ GnRH đối vận

❖ Phác đồ

- ❖ DuoStim
- ❖ Microflare/mini IVF/chu kỳ tự nhiên
- ❖ Kết hợp GnRH đồng vận và đối vận

❖ Điều trị hỗ trợ

- ❖ Estradiol priming
- ❖ GH
- ❖ Androgen
- ❖ Aspirin

❖ Điều trị khác

- ❖ Y học cổ truyền
- ❖ Châm cứu



Thuốc

- ❖ Gonadotropin:

- ❖ Liều khởi đầu gonadotropin cao hơn (450IU và 600IU)

- ❖ Gonadotropins tác dụng kéo dài (corifollitropin alfa)

- ❖ uFSH

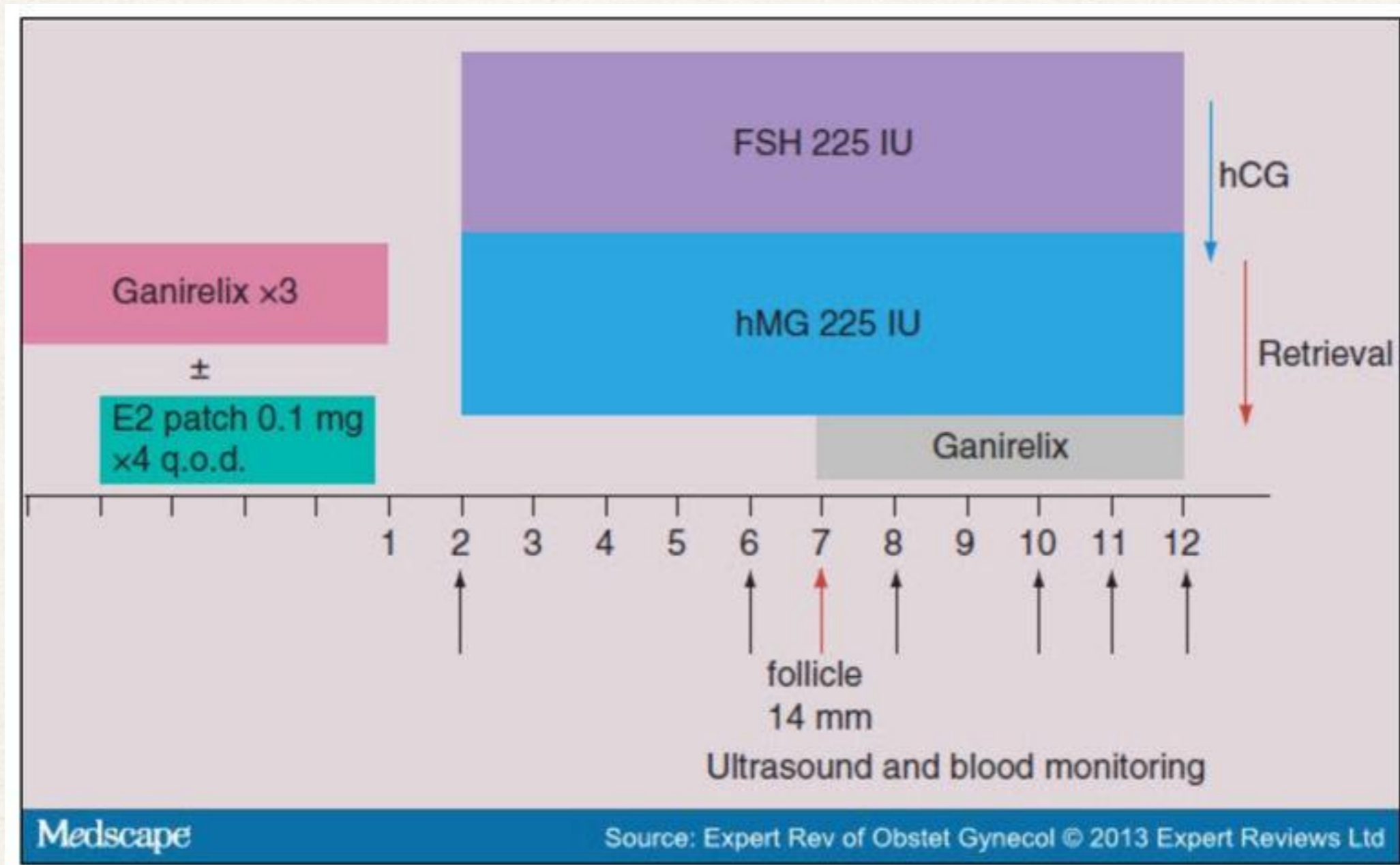
- ❖ Bắt đầu FSH hoàng thể / bắt đầu muộn / bắt đầu sớm (D1)



Phác đồ

- ❖ Chu kỳ tự nhiên có hoặc không có kích thích tối thiểu
- ◆ Chỉ dùng FSH/hMG (không có đồng vận hay đối vận)
- ◆ DuoStim
- ❖ GnRH đồng vận
 - ❖ Kết hợp với GnRH đối vận
 - ❖ Dùng phác đồ: để làm giảm hoặc dùng liều GnRH đồng vận trong suốt pha thể
 - ❖ Giảm thời gian dùng GnRH đồng vận
 - ❖ Các phác đồ điều trị: Ngắn và cực ngắn/ mini IVF/ micro dose flareup
- ❖ GnRH đối vận
 - ❖ Bắt đầu trong thời kỳ giữa - muộn pha nang noãn

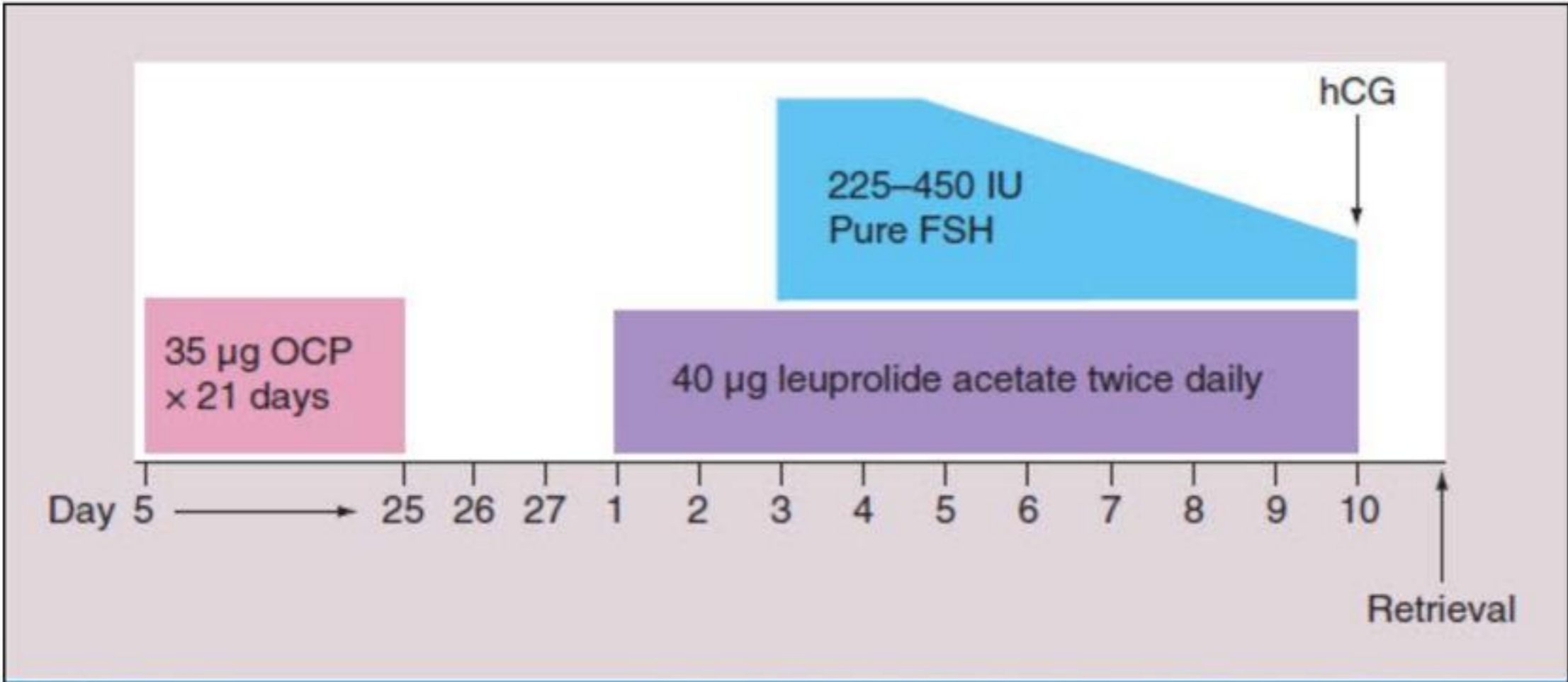
Phác đồ GnRH đối vận Estradiol hoàng thể



SUPERIOR A.R.T.

Centre for Assisted Reproductive Technology
and Preimplantation Genetic Diagnosis

Phác đồ thuốc uống tránh thai / GnRH đồng vận micro dose



Medscape

Source: Expert Rev of Obstet Gynecol © 2013 Expert Reviews Ltd





Điều trị hỗ trợ

- ❖ Estradiol trong pha hoàng thể
 - ❖ Dùng đồng thời hoặc không dùng GnRH đối vận
- ❖ rLH với rFSH
- ❖ Hormon tăng trưởng GH hoặc yếu tố giải phóng GH
- ❖ Androgen:
 - ❖ DHEA đường uống trước khi KTBT
 - ❖ Testosterone tiêm trong da
- ❖ Aspirin liều thấp
- ❖ Ức chế Aromatase (Letrozole)
- ❖ Clomiphene Citrate
- ❖ Pyridostigmine
- ❖ L-arginine đường uống
- ❖ Dexamethasone
- ❖ hCG
- ❖ Metformin



Xu hướng trong nghiên cứu về đáp ứng kém với KTBT: bài học từ các thử nghiệm LS ngẫu nhiên có đối chứng trong hỗ trợ sinh sản

Athanasios Papathanasiou^{1,*}, Belinda J. Searle, Nicole M.A. King²,
and Siladitya Bhattacharya²

¹Bourn-Hall Clinic, The Apex, Gateway 11, Farrier Close, Wymondham, Norwich NR18 0WF, UK ²Aberdeen University, Foresterhill, Aberdeen, UK

*Correspondence address. E-mail: linktothanos@gmail.com

Submitted on September 29, 2015; resubmitted on January 5, 2016; accepted on January 11, 2016

Nhìn chung, đa số các thử nghiệm đã được công bố về POR đều có những sai lầm về phương pháp luận và có nguy cơ sai lệch lớn. Các nghiên cứu giống nhau đã sử dụng nhiều định nghĩa khác nhau về đáp ứng kém với KTBT và nhiều can thiệp để so sánh. Vì vậy, không ngạc nhiên khi các thử nghiệm so sánh các can thiệp giống nhau lại cho kết quả khác biệt rõ rệt. Sau khi đánh giá về phương pháp luận và kết quả của các nghiên cứu, những khuyến cáo chung đã được đưa ra nhằm cải thiện chất lượng của những nghiên cứu về đáp ứng kém với KTBT trong tương lai.



Table III Interventions with at least one RCT indicating benefit in reproductive outcomes.

Intervention	Significant outcome	Number of RCTs showing benefit	Number of RCTs showing no benefit
Estrogen add-back for luteal support	Live birth	1 RCT <i>Kutlusoy et al. (2014)</i>	1 RCT <i>Aghahosseini et al. (2011)</i>
rLH 4-day treatment followed by rFSH treatment during long protocol	Live birth	1 RCT <i>Ferraretti et al. (2014)</i>	None
DHEA supplementation	Ongoing pregnancy	1 RCT <i>Moawad and Shaeer (2012)</i>	4 RCTs <i>Wiser et al. (2010)</i> <i>Artini et al. (2012)</i> <i>Kara et al. (2014)</i> <i>Yeung et al. (2014)</i>
Antagonist flexible protocol (compared with microdose flare protocol)	Ongoing pregnancy	1 RCT <i>Lainas et al. (2008)</i>	8 RCTs <i>Akman et al. (2001)</i> <i>Martinez et al. (2003)</i> <i>Malmusi et al. (2005)</i> <i>Schmidt et al. (2005)</i> <i>De Placido et al. (2006)</i> <i>Demiroglu and Gurgan (2009)</i> <i>Kahraman et al. (2009)</i> <i>Davar et al. (2013)</i>
Day 2 embryo transfer (compared with Day 3)	Ongoing pregnancy	1 RCT <i>Bahceci et al. (2006)</i>	None
Long protocol (compared with antagonist protocol)	Clinical pregnancy	1 RCT <i>Prapas et al. (2013)</i>	7 RCTs <i>Cheung et al. (2005)</i> <i>Marci et al. (2005)</i> <i>Tazegul et al. (2008)</i> <i>Kim et al. (2009)</i> <i>Shahrokh Tehrani Nejad et al. (2008)</i> <i>Kim et al. (2011)</i> <i>Sunkara et al. (2014)</i>
Follicular flushing	Clinical pregnancy	1 RCT <i>Mok-Lin et al. (2013)</i>	1 RCT <i>Levens et al. (2009)</i>
Day 4 FSH start (compared with Day 1 FSH start) during antagonist protocol	Clinical pregnancy	1 RCT <i>Baerwald et al. (2012)</i>	None
Transdermal testosterone	Clinical pregnancy	1 RCT <i>Kim et al. (2011)</i>	2 RCTs <i>Massin et al. (2006)</i> <i>Fabregues et al. (2009)</i>
Luteal phase FSH start	Clinical pregnancy	1 RCT <i>Kucuk et al. (2008)</i>	2 RCTs <i>Kucuk and Sozen (2007)</i> <i>Kansal Kalra et al. (2008)</i>
Addition of rLH mid-stimulation (compared with FSH dose increase)	Clinical pregnancy	1 RCT <i>Ruvolo et al. (2007)</i>	2 RCTs <i>De Placido et al. (2001)</i> <i>De Placido et al. (2005)</i>
High FSH dose (300 IU/day) (compared with 150 IU/day)	Clinical pregnancy	1 RCT <i>Klinkert et al. (2005)</i>	None

rLH/rFSH, recombinant LH/FSH.

Bảng IV. Những vấn đề then chốt về lâm sàng và xu hướng trong nghiên cứu về POR

- Tiêu chuẩn phổ biến nhất để định nghĩa “đáp ứng kém” trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) là đáp ứng thấp ở lần KTBT trước đó.
- Giá trị cut-off thường dùng nhất là “thu được ít hơn hoặc bằng 3 noãn”.
- Test phổ biến nhất trong RCT thường dùng chỉ số AFC và FSH, tiếp đó là tuổi và AMH.
- Tất cả can thiệp trong các nghiên cứu được thực hiện trước hoặc trong thời gian quá kích buồng trứng có kiểm soát.
- Phác đồ kích thích phổ biến nhất trong các nghiên cứu là phác đồ đối vận, phác đồ microdose flare và phác đồ long down - regulation.
- Các RCT đã chỉ ra các kết quả mâu thuẫn về số lượng noãn thu được và kết quả sinh sản.
- Chỉ có 1 trong 10 RCT đã báo cáo các khác biệt quan trọng có ý nghĩa thống kê về kết quả sinh sản.
- Không có can thiệp “tích cực” nào được nhiều hơn 1 RCT “tích cực” ủng hộ .



Kết luận

“Điều trị cho bệnh nhân có đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (POR) vẫn còn là một vấn đề phức tạp và nhiều tranh cãi”